



บทความปริทัศน์  
(Review article)

# การรักษามะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจาย

เทพ เฉลิมชัย

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

## บทคัดย่อ

มะเร็งผิวหนังเมลาโนมามีการกลายพันธุ์ของยีนพันธุกรรมสูงและต้องการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา มีความก้าวหน้าการค้นพบยากกลุ่มใหม่ๆ ในการรักษาโรคมะเร็งโดยจะมุ่งเน้นด้านชีวโมเลกุลไปที่กลไกการเกิดโรคและการเติบโตของเซลล์มะเร็ง พบว่าได้ผลดีในการรักษามะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งของเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร มะเร็งปอดและมะเร็งตับ เป็นต้น มะเร็งผิวหนังเมลาโนมามีการศึกษาและพัฒนาเกี่ยวกับยากกลุ่มนี้เช่นเดียวกัน ซึ่งพบว่าได้ผลดีในการรักษาขึ้นกว่าเดิมมากเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัด ทำให้การรักษามะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมมาก จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์จำเป็นต้องรู้เพื่อที่จะสามารถดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้เป็นอย่างดี

**คำสำคัญ:** มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา การรักษาด้วยยา การรักษาแบบมุ่งเป้าระดับโมเลกุล

## ผู้พิมพ์หลัก:

เทพ เฉลิมชัย

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

38/11-13 อาคารอโศกเพลส ถนนอโศก สุขุมวิท 21 คลองเตยเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพฯ 10110

อีเมล: [thep\\_chalermchai@hotmail.com](mailto:thep_chalermchai@hotmail.com)

# Bio-molecular Therapy in Advanced Malignant Melanoma

Thep Chalermchai

*School of Anti Aging and Regenerative Medicine, Mae Fah Luang University*

## Abstract

Malignant melanoma commonly contains high prevalence of genetic mutation and leads to recalcitrant to systemic chemotherapy. During previous 5 years, an eminent advances in drug research and development that targeted on its bio-molecular mechanisms focusing to cancer tumourigenesis and their cellular proliferative phenotype, with promisingly showed a good tumour response for example treatments of gastrointestinal stromal tumor (GIST), non-small cell lung cancer and hepatocellular carcinoma. Therefore, there were plenty of clinical studies to show the benefit of these medications for treating advanced malignant melanoma. The findings of these studies demonstrated with remarkably better improvement in term of clinical outcomes and tumour response than previous conventional chemotherapy. These advances will importantly sufficient for primary physician and health care personnel to explicitly learn and know about how to better treat this group of patients.

**Keywords:** advanced malignant melanoma, bio-molecular targeted therapy

### Corresponding Author:

*Thep Chalermchai*

*School of Anti Aging and Regenerative Medicine,*

*Mae Fah Luang University*

*38/11-13 Asoke Place Building, Asoke road, Sukhumvit 21,*

*Klong Toey Nua, Wattana, Bangkok 10110, Thailand*

*E-mail: [thep\\_chalermchai@hotmail.com](mailto:thep_chalermchai@hotmail.com)*

## ■ บทนำ

รายงานจากประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าในปี ค.ศ. 2014 มีผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมารายใหม่ ประมาณ 76,100 คน และเสียชีวิตไปถึง 9,710 คนในปีเดียวกัน<sup>1</sup> พบว่าโรคนี้อุบัติการณ์ของโรคเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง<sup>2</sup> และพบว่าตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002-2006 เพศชายเพิ่มขึ้น ร้อยละ 33 และเพศหญิงเพิ่มขึ้นร้อยละ 23<sup>3</sup> โดยผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 59 ปี ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ มีประวัติในครอบครัวเคยเป็นโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มาก่อน มีไฝที่มีรูปร่างผิดปกติแบบ atypical moles หรือ dysplastic nevi<sup>4,5</sup> มียีนพันธุกรรมที่ผิดปกติโดยกำเนิด เป็นคนที่มีสีผิวขาวและที่สำคัญมีประวัติการสัมผัสแสงแดด เป็นเวลานาน<sup>6</sup>

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาพบแพทย์ในระยะเริ่มต้นซึ่งเนื้องอกยังอยู่ที่ผิวหนัง (localized disease) โดยพบมากถึง ร้อยละ 82-85 ระยะที่มีการกระจายไปในอวัยวะข้างเคียง หรือต่อมน้ำเหลือง (regional disease) พบร้อยละ 10-13 และระยะแพร่กระจาย (advance disease) พบเพียง ร้อยละ 2-5 การพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับระยะของโรคเป็นหลัก มะเร็งระยะเริ่มต้นพบว่าที่ได้ผลดี โดยรักษาด้วยการผ่าตัด และมีอัตราการมีชีวิตรอดที่ 5 ปี (5-year survival rate) มากถึงร้อยละ 90 ขณะที่ระยะที่โรคแพร่กระจายไปแล้ว มีอัตราการมีชีวิตรอดที่ 5 ปีเพียงร้อยละ 10 เท่านั้น<sup>7</sup>

มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มีการกลายพันธุ์ของยีน พันธุกรรมสูงมาก จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ลักษณะทางคลินิกและยีนกลายพันธุ์ของมะเร็งผิวหนัง เมลาโนมา จำนวน 102 ตัวอย่าง ตรวจพบการกลายพันธุ์ของ ยีน BRAF (BRAF mutations) พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากการ สัมผัสแสงแดดเป็นเวลานาน (non-chronic sun damage, non-CSD type) พบสูงที่สุด มากถึงร้อยละ 56, กลุ่มที่พบ บริเวณมือเท้า (acral type) พบร้อยละ 21, กลุ่มที่เกิดจาก การสัมผัสแสงแดดเป็นเวลานาน (chronic sun damage, CSD type) พบร้อยละ 6 และกลุ่มที่เกิดโรครบริเวณเยื่อ ุ (mucosal type) พบเพียงร้อยละ 3 เท่านั้น การตรวจการ กลายพันธุ์ของยีน KIT พบบ่อยในกลุ่มที่เกิดโรครบริเวณ เยื่อ ุ (mucosal type) พบร้อยละ 39, กลุ่มที่พบบริเวณ มือเท้า (acral type) พบร้อยละ 36 และกลุ่มที่เกิดจาก การสัมผัสแสงแดดเป็นเวลานาน (CSD type) พบร้อยละ

28 โดยที่ไม่พบเลยในกลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากการสัมผัสแสงแดด เป็นเวลานาน (non-CSD types) ส่วนการกลายพันธุ์ของ ยีน NRAS นั้น พบเพียงร้อยละ 5-20 ในแต่ละกลุ่ม<sup>8</sup>

เนื่องจากมะเร็งเมลาโนมา มีการกลายพันธุ์ของ ยีนพันธุกรรมสูงทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาได้ ผลน้อย เพราะมักมีการต่อต้านการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เช่น ยากลุ่ม Dacarbazine<sup>9</sup>, Temozolomide<sup>10</sup> และ Paclitaxel<sup>11</sup> เป็นต้น

ปัจจุบันมีการค้นพบยาใหม่ๆ ในการรักษาโรคมะเร็งโดยมุ่งเน้นไปที่กลไกการเกิดโรคในระดับชีวโมเลกุล และด้านการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งเป็นหลัก ที่เรียกว่า “Molecularly targeted therapy” ซึ่งที่ผ่านมา พบว่าได้ผลดีมากในโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งของเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร หรือมะเร็งจีสต์ (Gastrointestinal stromal tumor, GIST) มะเร็งปอด มะเร็งตับ และมะเร็งไต เป็นต้น ทำให้มีการศึกษาและพัฒนาายากลุ่มนี้อย่างต่อเนื่อง ในมะเร็งชนิดอื่น มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มีการศึกษาเกี่ยวกับยานี้ด้วย พบว่าได้ผลดีขึ้นกว่าเดิมเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัด ทำให้ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา แนวทางการรักษา มะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายเปลี่ยนแปลง ไปจากเดิมมาก จำเป็นอย่างยิ่งที่แพทย์และบุคลากรทาง การแพทย์ควรศึกษาเพื่อที่จะสามารถดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ เป็นอย่างดี<sup>7</sup>

บทความนี้ได้รวบรวมยาใหม่ๆ ทั้งที่เป็นยาในกลุ่ม Immunotherapy และ molecularly targeted therapy โดยมีข้อสรุปดังนี้

### 1. การรักษาด้วย Immunotherapy หรือยาที่ออกฤทธิ์ โดยตรงต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

#### 1.1 การรักษาแบบสูตรยาเดี่ยว (Monotherapy) กลุ่มยา Anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) ได้แก่ Ipilimumab

##### Ipilimumab

Ipilimumab เป็น humanized monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์โดยตรงที่ immune check-point receptor ที่เรียกว่า “cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)” งานวิจัยของ Hodi FS และคณะ

ศึกษาใน phase III จากผู้ป่วย 676 คนที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายและเคยรักษาด้วยยาอื่นมาก่อนและมีโรคกำเริบ<sup>12</sup> เปรียบเทียบระหว่างยา Ipilimumab กับวัคซีน glycoprotein 100 peptide vaccine (gp100) พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา Ipilimumab มีระยะเวลาเฉลี่ยการมีชีวิตรอดเท่ากับ 10.1 เดือน ซึ่งนานกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ gp100 อย่างเดียวเท่ากับ 6.4 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio: HR = 0.66;  $P = 0.003$ ) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา Ipilimumab มีอัตราการตอบสนองต่อยาสูงเท่ากับร้อยละ 65.5

การศึกษาที่สองโดย Robert C และคณะ เป็น phase III ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจาย 502 คนที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (First line)<sup>13</sup> แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มที่ได้ยาสูตรผสมระหว่างยาเคมีบำบัด Dacarbazine ร่วมกับ Ipilimumab และกลุ่มยา Dacarbazine กับยาหลอก สรุปว่า การใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Dacarbazine และ Ipilimumab ดีกว่าในแง่ของระยะเวลาเฉลี่ยของการมีชีวิตรอด (median survival time) ที่นานกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยา Dacarbazine และยาหลอก (11.2 และ 9.1 เดือน ตามลำดับ) กลุ่มที่ใช้ยาสูตรผสม Dacarbazine กับ Ipilimumab มีอัตราการมีชีวิตรอดที่ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 20.8 ซึ่งดีกว่ากลุ่มที่ได้ยา Dacarbazine กับยาหลอก เท่ากับร้อยละ 12.2 ตามลำดับ (HR 0.72;  $P < 0.001$ ) ยังพบว่าอัตราการตอบสนองของเนื้องอกที่กระจายเข้าสู่สมอง (brain metastases) ของยาสูตรผสม Dacarbazine กับ Ipilimumab ค่อนข้างดี พบมากถึงร้อยละ 24 แต่ผล

ข้างเคียงมีมาก โดยพบความรุนแรงระดับ 3 และ 4 ซึ่งผู้ป่วยต้องหยุดยาหรือต้องนอนโรงพยาบาล ในกลุ่มที่ใช้ยาสูตรผสม Dacarbazine กับ Ipilimumab มากถึงร้อยละ 56.3 ซึ่งสาเหตุหนึ่งมาจาก Ipilimumab ในโครงการนี้ มีขนาดยาสูงมากกว่าขนาดมาตรฐานถึง 3 เท่า จึงเกิดผลข้างเคียงมากกว่าปกติได้<sup>14</sup> ดังนั้น ไม่แนะนำให้ใช้ยา Ipilimumab ร่วมกับยา Dacarbazine ในการรักษา เพราะมีผลข้างเคียงสูงแต่แนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยวแทน

เนื่องจากพบว่ายา Ipilimumab สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายผ่านทาง T lymphocyte ได้ ทำให้มีการกระตุ้นปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมากผิดปกติ ทำให้เกิดภาวะ autoimmune disease ได้ งานวิจัยของ Hodi FS และคณะ รายงานความผิดปกติทางปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันถึงร้อยละ 60 ในผู้ที่ได้รับยา Ipilimumab<sup>12</sup> พบผลข้างเคียงรุนแรงระดับ 3 และ 4 เท่ากับร้อยละ 10-15 อาการที่พบบ่อยได้แก่อาการท้องเสีย (immune-induced diarrhea) และอาการแพ้ผื่นขึ้นตามตัวซึ่งส่วนใหญ่อาการไม่มากและดีขึ้นเองโดยไม่ได้รับการรักษาใดๆ มีเพียงส่วนน้อยมากที่มีรายงานพบอาการรุนแรงมาก ต้องรักษาด้วยยา high-dose corticosteroids ชนิดฉีดร่วมด้วย<sup>15</sup> สรุปว่า ยากลุ่ม Anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) ได้แก่ Ipilimumab สามารถใช้เป็นมาตรฐานในการรักษามะเร็งผิวหนังเมลาโนมา ระยะแพร่กระจายที่เคยรักษาด้วยยาอื่นมาก่อนและมีโรคกำเริบ โดยได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยา ในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2011 (second line treatment, category 1)

**ตารางที่ 1** ยาที่ออกฤทธิ์ด้านชีวโมเลกุลในการรักษามะเร็งผิวหนังเมลาโนมา

กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ด้านชีวโมเลกุล	ชื่อยา
o Anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)	Ipilimumab
o Anti-programmed cell death receptor 1 (Anti PD-1)	Pembrolizumab และ Nivolumab
o ยากลุ่มจำเพาะต่อการกลายพันธุ์ของยีน BRAF	Vemurafenib และ Dabrafenib
o กลุ่มยา Small-molecule MEK1 and MEK2 inhibitors	Trametinib
o กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ผ่านทางยีน KIT (หรือ c-kit)	Imatinib

**กลุ่ม Anti-programmed cell death receptor 1 (Anti PD-1)** ได้แก่ Pembrolizumab และ Nivolumab

PD-L1/PD-1 หรือ Programmed cell death receptor 1 เป็น immune check point mediator เป็นตัวจับโปรตีนที่เซลล์มะเร็งใช้เพื่อหลบเลี่ยงจากการถูกทำลายผ่านทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยทำให้เกิดภาวะ T-cell anergy หรือไม่สามารถทำงานได้ ส่งผลให้เซลล์มะเร็งหลบเลี่ยงจากการถูกทำลาย ยาในกลุ่ม PD-L1/PD-1 inhibitor ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ PD-L1/PD-1 ได้ ทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายและ T lymphocyte กลับมาทำงานได้ปกติและสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ในภายหลัง

### **Pembrolizumab (MK-3475)**

Pembrolizumab เป็นยาในกลุ่ม Anti PD-1 inhibitor ที่เป็น humanized IgG4 monoclonal antibody ต่อ PD-1 มีงานวิจัยที่ศึกษา phase II แบบ open label ที่ศึกษา Pembrolizumab ขนาด 2 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (น้ำหนักตัวผู้ป่วย) ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจาย 173 คนที่เคยรักษาด้วย Ipilimumab มาก่อนแล้วมีการดื้อยา (second line)<sup>16</sup> พบว่า มีอัตราการตอบสนองโดยรวมต่อยา Pembrolizumab เท่ากับร้อยละ 26 โดยไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม ( $P = 0.96$ ) ผลข้างเคียงของ Pembrolizumab ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย (ร้อยละ 33-37) อาการคันตามตัว (ร้อยละ 19-26) และผื่นผิวหนังอักเสบ (ร้อยละ 18) การศึกษาต่อมา โดย Ribas A และคณะ ได้ศึกษาแบบ phase II โครงการ “KEYNOTE-002” ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา ระยะแพร่กระจายที่เคยรักษาด้วย Ipilimumab มาก่อนแล้วมีการดื้อยาในภายหลัง จำนวน 540 คน แบ่งกลุ่มเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับยา Pembrolizumab ขนาด 2 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด<sup>17</sup> จากการวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยรวม 410 คนเท่านั้น สรุปว่า กลุ่มที่ได้รับยา Pembrolizumab ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ได้ผลดีกว่าในแง่ของการเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิต (progression free survival) เมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัด (Hazard ratio (HR) = 0.57, 95%

Confidence Interval (CI), 0.45-0.73;  $P < 0.0001$ ) และกลุ่มที่ได้รับยา Pembrolizumab ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ก็ได้ผลดีกว่าในแง่ของการเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตก่อนโรคกำเริบหรือเสียชีวิตเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัด เช่นเดียวกัน (HR 0.50, 95% CI 0.39-0.64;  $P < 0.0001$ ) ผลข้างเคียงระดับ 3 และ 4 ของยา Pembrolizumab ขนาด 2 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบร้อยละ 11 และร้อยละ 14 ตามลำดับ อาการข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว ท้องเสีย และปวดอวัยวะ จากงานวิจัยนี้ทำให้ยา Pembrolizumab ใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายที่เคยรักษาด้วย Ipilimumab แล้วดื้อยาในภายหลัง การศึกษา Pembrolizumab ในแง่ first line therapy มีการศึกษาวิจัย โดย Robert C และคณะ ในโครงการ “KEYNOTE-006” โดยศึกษาแบบ phase III ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายที่ไม่เคยรักษา มาก่อน<sup>18</sup> จำนวน 834 คน แบ่งกลุ่มเป็น 3 กลุ่ม โดยสองกลุ่มแรกได้รับยา Pembrolizumab ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ และทุก 3 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มยา Ipilimumab ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Pembrolizumab ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ มีอัตราการปลอดจากโรคกำเริบหรือเสียชีวิตที่ 6 เดือน (6-month survival rate) เท่ากับ ร้อยละ 47.3 สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา Pembrolizumab ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ เท่ากับ ร้อยละ 46.4 ซึ่งสูงกว่าเมื่อเทียบกับยา Ipilimumab เท่ากับ ร้อยละ 26.5 (HR=0.58; 95% CI, 0.46-0.72;  $P < 0.001$ ) และพบอัตราการมีชีวิตรอดที่ 12 เดือน (12-month survival rate) เท่ากับ ร้อยละ 74.1, ร้อยละ 68.4 และ ร้อยละ 58.2 ตามลำดับ โดยอัตราการมีชีวิตรอดที่ 12 เดือนของ Pembrolizumab ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์และทุก 3 สัปดาห์ ดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มยา Ipilimumab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR for death สำหรับ Pembrolizumab ทุก 2 สัปดาห์ โดยเทียบกับ Ipilimumab = 0.63,  $P = 0.0005$  และสำหรับ Pembrolizumab ทุก 3 สัปดาห์ = 0.69,  $P = 0.0036$ ) อัตราการตอบสนองต่อยา Pembrolizumab ทุก 2 สัปดาห์ เท่ากับ ร้อยละ 33.7 และยา Pembrolizumab ทุก 3 สัปดาห์

เท่ากับร้อยละ 32.9 ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับ Ipilimumab ที่ได้ผลเพียงร้อยละ 11.9 ( $P < 0.001$ ) และผลข้างเคียงของยา Pembrolizumab ก็พบน้อยกว่า Ipilimumab (ร้อยละ 13.3 ต่อ 19.9) สรุปว่า ยา Pembrolizumab ได้ผลดีกว่าและมีผลข้างเคียงน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยา Ipilimumab โดยการบริหารยาขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ และ ทุก 3 สัปดาห์ ไม่มีความแตกต่างกัน ทำให้ anti-PD-1 antibody Pembrolizumab ใช้เป็นมาตรฐานการรักษา (category 1) ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายที่ไม่เคยรักษามาก่อน

### Nivolumab (BMS-936558)

Nivolumab เป็นยาในกลุ่ม Anti PD-1 ที่เป็น humanized IgG4 monoclonal antibody ต่อ PD-1 การศึกษาในระยะแรก ทำการศึกษา Nivolumab ในผู้ป่วยเมลาโนมาระยะแพร่กระจายแบบ phase II ที่ไม่เคยได้รับยาใดๆ มาก่อน พบว่ามีอัตราการตอบสนองต่อยา Nivolumab เท่ากับร้อยละ 29<sup>19</sup> และการศึกษาแบบ phase II ในกลุ่มที่เคยรักษาด้วย Ipilimumab มาก่อนแล้วมีโรคกำเริบ พบว่ามีอัตราการตอบสนองต่อยา เท่ากับร้อยละ 25<sup>20</sup> ต่อมาการศึกษาแบบ phase III โดย Weber JS และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายที่เคยรักษาด้วยยา Anti-CTLA-4 Ipilimumab หรือยาในกลุ่ม BRAF inhibitors มาก่อนแล้วมีโรคกำเริบ<sup>21</sup> ในผู้ป่วยจำนวน 400 คน แบบสุ่มเลือกแบ่งเป็นกลุ่มได้ยา Nivolumab ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดสูตรใดสูตรหนึ่ง พบว่า อัตราการตอบสนองต่อยา Nivolumab เท่ากับร้อยละ 31.7 (95% CI; 23.5-40.8) ซึ่งสูงกว่าอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดที่ได้ผลเพียงร้อยละ 10.6 (95% CI; 3.5-23.1) โดยผลข้างเคียงระดับ 3 และ 4 ของ Nivolumab ได้แก่ เอนไซม์ lipase สูงขึ้นโดยอ่อนเพลียภาวะชืด และค่าเอนไซม์ transaminase สูงขึ้น (ร้อยละ 1.0) สรุปว่า ยา Nivolumab ได้ผลดีและมีผลข้างเคียงน้อยเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายที่เคยรักษาด้วยยา

Ipilimumab หรือยา BRAF inhibitors มาก่อนแล้วมีโรคกำเริบ งานวิจัยโดย Robert C และคณะ ได้ศึกษาแบบ Phase III ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายที่ไม่เคยรักษามาก่อน (first line treatment)<sup>22</sup> จำนวน 418 คน เลือกเฉพาะกลุ่มที่ไม่มียีนกลายพันธุ์ของ BRAF mutation เท่านั้น โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่รักษาด้วยยา Nivolumab ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ เทียบกับยาเคมีบำบัด Dacarbazine พบว่า กลุ่มที่รักษาด้วยยา Nivolumab มีอัตราการมีชีวิตรอดที่ 12 เดือน (12-month survival rate) เท่ากับร้อยละ 72.9 (95% CI, 65.5-78.9) ซึ่งสูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยา Dacarbazine ที่ร้อยละ 42.1 (95% CI, 33.0-50.9) อย่างมีนัยสำคัญ และลดอัตราการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 58 เมื่อเทียบกับยา Dacarbazine (HR for death, 0.42; 95% CI, 0.25-0.73;  $P < 0.001$ ) ค่าเฉลี่ย median ของช่วงเวลาที่ควบคุมโรคได้ก่อนโรคกำเริบในกลุ่ม Nivolumab มีระยะเวลาเฉลี่ยเท่ากับ 5.1 เดือน และยาวนานกว่าเมื่อเทียบกับ Dacarbazine เท่ากับ 2 เดือน (HR, 0.43; 95% CI, 0.34-0.56;  $P < 0.001$ ) อัตราการตอบสนองของยา Nivolumab เท่ากับร้อยละ 40 (95% CI, 33.3-47.0) ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับ Dacarbazine เท่ากับร้อยละ 13.9 (95% CI, 9.5-19.4) และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (odds ratio, 4.06;  $P < 0.001$ ) ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของ Nivolumab ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย คันตามตัว และคลื่นไส้ จะเห็นได้ว่ายา Nivolumab มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายที่ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน BRAF ในผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษาด้วยยาใดๆ มาก่อน (first line) เมื่อเปรียบเทียบกับ Dacarbazine จึงใช้เป็นมาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน (category 1)

### 1.2 การรักษาแบบสูตรยาผสม (Combination therapy)

มีการศึกษาในสูตรยาผสม โดย Postow MA และคณะ แบบปกปิดสองฝ่าย (double-blinded) ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายที่ไม่เคยรักษาด้วยยาใดมาก่อน (first line)<sup>23</sup> จำนวน 142 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ยา Ipilimumab ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

ร่วมกับ Nivolumab ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ รวม 4 ครั้ง เทียบกับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มียีน BRAF ปกติ (wild-type) สูตรยาผสมของ Ipilimumab กับ Nivolumab มีอัตราการตอบสนองสูงถึงร้อยละ 61 ซึ่งดีกว่ากลุ่มที่ได้ยา Ipilimumab และยาหลอกเท่ากับร้อยละ 11 และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) นอกจากนี้ยังรายงานว่ามีผู้ป่วยบางรายที่ได้รับยาสูตรผสม Ipilimumab กับ Nivolumab ได้ผลดีมากจนตรวจไม่พบรอยโรคเลย (complete response) ถึงร้อยละ 22 โดยที่ยาเดี่ยวไม่พบลักษณะ complete response เลย กลุ่มที่ได้ยาสูตรผสม Ipilimumab กับ Nivolumab สามารถลดอัตราการเสียชีวิตหรือโรคกำเริบได้ (Progression free survival rate) ได้ถึงร้อยละ 60 ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยา Ipilimumab กับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (HR, 0.40; 95% CI, 0.23-0.68;  $P < 0.001$ ) อย่างไรก็ตามก็ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาสูตรผสมมีผลข้างเคียงมากกว่าอย่างชัดเจนโดยพบผลข้างเคียงระดับ 3-4 ถึงร้อยละ 54 ส่วนกลุ่มยา Ipilimumab กับยาหลอกพบผลข้างเคียงน้อยกว่าโดยพบร้อยละ 24 อีกงานวิจัยหนึ่งที่ศึกษาโดย Larkin J และคณะ ได้เปรียบเทียบแบบ 3 กลุ่ม ระหว่างกลุ่มยาสูตรผสม Ipilimumab และ Nivolumab ร่วมกันเทียบกับยา Ipilimumab หรือยา Nivolumab เพียงอย่างเดียว<sup>24</sup> พบว่ากลุ่มยาสูตรผสม Ipilimumab และ Nivolumab ร่วมกันได้ผลดีกว่าในแง่ของระยะเวลาการควบคุมโรคที่นานกว่าและลดอัตราการเสียชีวิตหรือโรคกำเริบได้ (progression-free survival) เมื่อเทียบกับสูตรยาเดี่ยว ทั้งยา Ipilimumab (HR, 0.42; 99.5% CI, 0.3-0.57;  $P < 0.001$ ) และยา Nivolumab (HR, 0.57; 99.5% CI, 0.43-0.76;  $P < 0.001$ ) ดังนั้น การใช้ยาสูตรผสมในกลุ่ม Anti PD-1 inhibitors ระหว่าง Ipilimumab และ Nivolumab ร่วมกันมีประสิทธิภาพมากกว่ากับยาเดี่ยว ทั้งยา Ipilimumab และยา Nivolumab เพียงอย่างเดียว แต่ก็มีผลข้างเคียงสูงกว่าจึงต้องใช้อย่างระมัดระวัง โดยเลือกใช้ยาสูตรผสมในกรณีที่ผู้ป่วยมีรอยโรคมากและหวังผลเพื่อต้องการการควบคุมโรคให้ได้เร็วในช่วงแรก

## 2. การรักษาแบบ Molecularly Targeted therapy หรือแบบพุ่งเป้าที่ระดับโมเลกุล

### 2.1 การรักษา Targeted therapy แบบยาเดี่ยว

ยากลุ่มจำเพาะต่อการกลายพันธุ์ของยีน BRAF หรือ Targeted BRAF Mutation therapy ได้แก่ Vemurafenib และ Dabrafenib

ยีน BRAF (Ki-ras2, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) เป็นยีนก่อมะเร็งหรือ proto-oncogene พบว่ามะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF ได้บ่อย ผลของการกลายพันธุ์ของยีน BRAF ทำให้มีการกระตุ้นผ่านทางการทำงานของเอนไซม์ไคเนสภายในเซลล์อย่างต่อเนื่อง (activating mutation of the intracellular signaling kinase, BRAF) ทำให้เซลล์มะเร็งมีการเติบโตและแบ่งเซลล์โดยขาดการควบคุม (cell growths and proliferation)<sup>25</sup>

### Vemurafenib

ยา Vemurafenib เป็นยาที่ยับยั้งการส่งสัญญาณและการทำงานของยีน BRAF ที่กลายพันธุ์โดยตรง<sup>26</sup> การศึกษา phase III โดย Chapman PB และคณะ แบบสุ่มเลือกระหว่างยา Vemurafenib กับ Dacarbazine ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจาย 675 คนที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF ที่ตำแหน่ง V600<sup>27</sup> พบว่ายา Vemurafenib มีประสิทธิภาพดี สามารถเพิ่มระยะเวลาเฉลี่ยการมีชีวิตรอดโดยรวม (overall survival) ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้ Dacarbazine ถึงร้อยละ 63 (relative risk; RR = 0.37,  $P < 0.001$ ) และดีกว่าในแง่ของระยะเวลาเฉลี่ยก่อนโรคกำเริบ เท่ากับร้อยละ 74 (RR = 0.26;  $P < 0.001$ ) และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ผลข้างเคียงที่พบได้ของยา Vemurafenib ได้แก่ อาการทางผิวหนังซึ่งก่อให้เกิดมะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma และ keratoacanthoma ได้ถึงร้อยละ 18 และต้องรักษาด้วยการผ่าตัดเอาออกก่อนเนื่องจากอาการ การเกิดผื่นแพ้แสง (skin photosensitivity) พบได้ร้อยละ 12 ซึ่งส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง และอาการปวดเมื่อยตามข้อ (arthralgia) พบได้ร้อยละ 21

งานวิจัยนี้ทำให้ยา Vemurafenib ได้รับการขึ้นทะเบียน โดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ในการรักษา โรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายที่มีการ กลายพันธุ์ของยีน BRAF ในปี 2011 (Category 1) นอกจากนี้ ยังมีงานวิจัยของ Sosman JA และคณะ ได้ ศึกษาแบบ Phase II ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา ระยะแพร่กระจาย จำนวน 132 คน ที่ไม่เคยรักษามาก่อน พบว่าได้ผลตอบสนองต่อยา Vemurafenib ถึงร้อยละ 53 และระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยรวมเท่ากับ 15.9 เดือน<sup>28</sup> โดยพบมีอาการทางผิวหนังโดยรวมเท่ากับร้อยละ 26

### Dabrafenib

Dabrafenib เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของยีน กลายพันธุ์ BRAF เช่นกัน มีการศึกษา phase III โดย Hauschild A และคณะ ชื่อโครงการ BREAK-3 แบบ open-label<sup>29</sup> ศึกษาในมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา ระยะแพร่กระจาย 250 คนที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และตรวจ พบยีนกลายพันธุ์ของ BRAF ที่ตำแหน่ง V600E ทำการวิจัย แบบสุ่มเลือกระหว่างยา Dabrafenib กับยา Dacarbazine พบว่ายา Dabrafenib มีระยะเวลาเฉลี่ยก่อนโรคจะกำเริบ หรือเสียชีวิต เท่ากับ 5.1 เดือน โดยยาวนานกว่าเมื่อเทียบกับ ยา Dacarbazine ซึ่งได้เพียง 2.7 เดือนเท่านั้นและยา Dabrafenib สามารถลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้ถึง ร้อยละ 70 เมื่อเทียบกับยา Dacarbazine (HR, 0.30; 95% CI, 0.18-0.51;  $P < 0.0001$ ) ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ อาการไข้สูง (ร้อยละ 11), ผิวหนังอักเสบ (skin-related toxicity), อ่อนเพลีย, ปวดตามข้อและปวดศีรษะ ส่วนการ เกิดมะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma และ keratoacanthoma พบได้น้อยกว่า (ร้อยละ 6) ผื่นแพ้แสง ก็พบได้น้อยมาก อีกรงานวิจัยหนึ่งโดย Long GV และคณะ ได้ทำการศึกษา Phase II ของยา Dabrafenib ในผู้ป่วย 172 คน ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF และมีก้อน เนื้ออกกระจายไปที่สมองแล้วแต่ยังไม่มีอาการ<sup>30</sup> พบว่า อัตราการตอบสนองของยา Dabrafenib ต่อก้อนเนื้ออก ที่กระจายไปที่สมองได้ผลถึงร้อยละ 39 ในกลุ่มที่ไม่เคย รักษามาก่อน และร้อยละ 31 ในผู้ป่วยที่เคยรักษาด้วยยาอื่น มาก่อนแล้ว

### กลุ่มยา Small-molecule MEK1 and MEK2 inhibitors

MEK หรือ Mitogen-activated protein kinase นั้นมีหน้าที่ส่งต่อสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular signaling) ต่อมาจากยีน BRAF (downstream) โดยส่ง สัญญาณมาที่ MEK ก่อนแล้วจึงส่งไปที่ ERK1/2 ตามกลไก ของ MAP kinase signal transduction pathway ทำให้ เซลล์มะเร็งมีการเติบโตและแบ่งเซลล์อย่างต่อเนื่องและ ขาดการควบคุม ก่อให้เกิดมะเร็งเกิดขึ้น ยากลุ่มนี้ ได้แก่ Trametinib

### Trametinib

ยา Trametinib เป็นยาชนิดรับประทานออกฤทธิ์ ยับยั้งการทำงานของ MEK (oral small-molecule, MEK1/MEK2 inhibitor) งานวิจัยโดย Flaherty KT และ คณะ ได้ทำการศึกษาแบบ open-label, phase III ในมะเร็ง ผิวหนังเมลาโนมา ระยะแพร่กระจายและตรวจพบการ กลายพันธุ์ของยีน BRAF ที่ตำแหน่ง V600E หรือ V600K mutations จำนวน 322 คน แบบสุ่มเลือกระหว่างยา Trametinib เปรียบเทียบกับยาเคมีบำบัดสูตรใดสูตรหนึ่ง ก็ได้ตามการตัดสินใจของแพทย์<sup>31</sup> ผลสรุปที่ได้ก็คือ กลุ่ม ที่รักษาด้วยยา Trametinib ได้ผลดีกว่าในแง่ของระยะ ระยะเวลาเฉลี่ยที่คุมโรคได้ก่อนโรคกำเริบ เท่ากับ 4.8 เดือน ซึ่ง นานกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มเคมีบำบัดที่ได้ผลเพียง 1.5 เดือน เท่านั้นและมีความแตกต่างกัน (HR, 0.45; 95% CI, 0.33-0.63;  $P < 0.001$ ) กลุ่มที่รักษาด้วยยา Trametinib มีอัตราการ มีชีวิตรอดที่ 6 เดือน (6-month survival rate) ดีกว่า (ร้อยละ 80) เมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัด (ร้อยละ 67) ( $P = 0.01$ ) ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยา Trametinib ได้แก่ ผื่นผิวหนังอักเสบ ท้องเสีย และอาการบวมที่ปลายมือ ปลายเท้า (peripheral edema) โดยที่ไม่พบอุบัติการณ์ เกิดมะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma และ keratoacanthoma จากยา Trametinib เลย

อย่างไรก็ตาม มีงานวิจัย Phase II ของ Kim KB และคณะ ได้ศึกษาแบบ open label ได้ทำการ เปรียบเทียบระหว่างยา Trametinib กับยากลุ่ม BRAF



inhibitors ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายที่ไม่เคยรักษาด้วยยาใดมาก่อน พบว่ายา Trametinib มีอัตราการตอบสนองของยาที่ด้อยกว่ากลุ่มยา BRAF inhibitors อย่างชัดเจน (ร้อยละ 22 กับ ร้อยละ 48)<sup>32</sup> จากหลายงานวิจัยที่กล่าวมา แสดงให้เห็นว่า ยา MEK inhibitor มีประสิทธิภาพด้อยกว่ายา BRAF inhibitor จึงแนะนำให้ใช้ยา MEK inhibitor เป็นยาสูตรผสมเท่านั้น โดยใช้ร่วมกับยา BRAF inhibitor ซึ่งจะกล่าวต่อไป

### กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ผ่านทางยีน KIT (หรือ c-kit) Imatinib

มะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่ตำแหน่งเยื่อ (Mucous type) และที่มือเท้า (Acral type) พบการกลายพันธุ์ของยีน KIT หรือ c-kit ได้บ่อย<sup>8</sup> จึงมีการศึกษายาที่สามารถยับยั้งยีน KIT ที่เรียกว่า c-kit inhibitor ซึ่งก็คือ Imatinib ในโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา ยา Imatinib เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของยีน KIT ผ่านการยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase มีการศึกษา phase II ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจาย 43 คน ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน KIT พบว่า เมื่อได้รับการรักษาด้วย Imatinib แล้ว มีอัตราการตอบสนองโดยรวมเท่ากับ ร้อยละ 23<sup>33</sup> แต่ส่วนใหญ่ก็ได้ผลเพียงระยะสั้นเท่านั้น จึงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป<sup>34,35</sup>

## 2.2 การรักษาแบบสูตรผสม หรือ Combined Targeted Therapies

### ยาสูตรผสม Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib

ถึงแม้ว่ายาในกลุ่ม BRAF inhibitors สูตรเดี่ยวได้ผลการตอบสนองต่อยาที่ดีก็ตาม แต่การตอบสนองดีมากในช่วงแรกเท่านั้น พบว่า BRAF inhibitors สูตรเดี่ยวมีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำสูงและโรคมักจะกำเริบได้ภายในระยะเวลาเพียง 6 เดือน<sup>28,31</sup> จึงได้มีการศึกษาแบบสูตรผสมเพื่อให้ผลการตอบสนองของยายาวนานขึ้นกว่าเดิม มีการศึกษาแบบ phase I/II, open-label โดย Flaherty KT และคณะ ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจาย 247 คน ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และตรวจพบยีนกลายพันธุ์ของ BRAF ที่ตำแหน่ง V600 เป็นการศึกษาแบบสุ่มเลือกกระหว่างยาสูตรผสม Dabrafenib กับ Trametinib เทียบกับยา Dabrafenib เพียงอย่างเดียว<sup>36</sup> พบว่า

ยาสูตรผสม Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib มีอัตราการตอบสนองของยา (response rate) เท่ากับร้อยละ 76 ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับยา Dabrafenib เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 54) และมีความแตกต่างกัน ( $P = 0.03$ ) โดยยาสูตรผสม Dabrafenib กับ Trametinib มีระยะเวลาเฉลี่ยในการควบคุมโรคได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับยา Dabrafenib เพียงอย่างเดียวและแตกต่างกัน (9.4 เดือน กับ 5.8 เดือน; HR, 0.39; 95% CI, 0.25-0.62;  $P < 0.001$ ) ยาสูตรผสม Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib พบว่า อาการไข้สูงได้บ่อยกว่ากลุ่มยาเดี่ยว (ร้อยละ 71 ต่อ ร้อยละ 26) แต่พบว่ายาสูตรผสมเกิด squamous cell carcinoma น้อยกว่ากลุ่มยาเดี่ยว (ร้อยละ 7 ต่อ ร้อยละ 19)

### ยาสูตรผสม Vemurafenib ร่วมกับ Cobimetinib (MEK inhibitor)

งานวิจัยของ Larkin J และคณะ ศึกษาผู้ป่วย 495 คน ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนและตรวจพบยีนกลายพันธุ์ของ BRAF ที่ตำแหน่ง V600 ศึกษาแบบสุ่มเลือกกระหว่างยาสูตรผสม Vemurafenib กับ Cobimetinib ซึ่งเป็นยากกลุ่ม MEK inhibitor เทียบกับ Vemurafenib และยาหลอก<sup>37</sup> พบว่า ยาสูตรผสม Vemurafenib กับ Cobimetinib มีอัตราการตอบสนองของยา (response rate) เท่ากับ ร้อยละ 68 ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับยา Vemurafenib และยาหลอก โดยได้ผลเท่ากับร้อยละ 45 และมีความแตกต่างกัน ( $P < 0.001$ ) กลุ่มที่ได้ยาสูตรผสม Vemurafenib กับ Cobimetinib มีระยะเวลาเฉลี่ยในการควบคุมโรคได้ก่อนโรครำเริบ เท่ากับ 9.9 เดือน ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับยา vemurafenib และยาหลอก (6.2 เดือน) และแตกต่างกัน (HR, 0.51; 95% CI, 0.39-0.68;  $P < 0.001$ ) และมีการศึกษาของ Ribas A และคณะ ศึกษาสูตรผสมของ Vemurafenib กับ Cobimetinib โดยเป็นการศึกษาแบบ phase 1b ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายที่ตรวจพบยีนกลายพันธุ์ของ BRAF ที่ตำแหน่ง V600 และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน<sup>38</sup> จำนวน 129 คน รักษาด้วยยาสูตรผสม Vemurafenib กับ Cobimetinib พบว่ามีอัตราการตอบสนองของยา (response rate) เท่ากับร้อยละ 87 และมีถึงร้อยละ 10 ที่ตรวจไม่พบรอยโรคเลยหลังได้รับยา (complete response) โดยระยะ

เวลาเฉลี่ยในการควบคุมโรคได้ก่อนโรคกำเริบ เท่ากับ 13.7 เดือน (95% CI, 10.1-17.5 เดือน) ผลข้างเคียงของยาสูตรผสม Vemurafenib กับ Cobimetinib ได้แก่ เยื่อช่องปากอักเสบ ท้องเสีย อ่อนเพลีย และปวดเมื่อยตามกล้ามเนื้อและข้อ นอกจากนี้ ยังพบมะเร็งผิวหนัง squamous cell carcinoma ได้ร้อยละ 9 อีกด้วย

สรุปว่า การรักษาด้วยยาสูตรผสมระหว่าง BRAF inhibitor ร่วมกับ MEK inhibitor ได้ผลดีกว่าการรักษาด้วย BRAF inhibitor แบบยาเดี่ยว โดยเพิ่มอัตราการตอบสนองของยา เพิ่มระยะเวลาการควบคุมโรคได้ ทั้งสูตร Dabrafenib ร่วมกับ Trametinib และ Vemurafenib ร่วมกับ Cobimetinib สามารถใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายและตรวจพบยีนกลายพันธุ์ของ BRAF ที่ตำแหน่ง V600 โดยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีรอยโรคมาก และต้องการควบคุมโรคให้ได้เร็วในระยะเวลาสั้น แต่มีผลข้างเคียงสูงขึ้น

## ■ สรุป

แม้ว่าในปัจจุบัน งานวิจัยจะสนับสนุนว่าการรักษามะเร็งผิวหนังเมลาโนมาในระยะแพร่กระจายด้วยยา Immunotherapy และ targeted therapy จะได้ผลดีมากขึ้นแล้วก็ตาม แต่ก็พบว่าการตอบสนองยังได้ผลจำกัด และคุมโรคได้ไม่นาน ยากลุ่มใหม่ๆ ของ Immunotherapy คือ Ipilimumab นั้นได้ผลช้าและอัตราการตอบสนองเพียงร้อยละ 20 เท่านั้น และพบผลข้างเคียงสูงจากภาวะ autoimmune toxicities อีกด้วย แต่มีข้อดีกว่าในกรณีที่ถ้าผู้ป่วยตอบสนองต่อยานี้แล้วก็มีระยะเวลาควบคุมโรคนานกว่าซึ่งแตกต่างจากยากลุ่ม BRAF inhibitors ที่มีอัตราการตอบสนองสูงในช่วงแรก โดยพบมากถึงร้อยละ 50 ขึ้นไปและได้ผลเร็ว เป็นวินหรือสัปดาห์หลังเริ่มยา แต่ระยะเวลาการควบคุมโรคได้จะสั้นกว่า โดยเฉลี่ยเพียง 5-6 เดือนเท่านั้น ทำให้การรักษาก็ยังมีข้อจำกัดอยู่มากและจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไป

### ข้อสรุปแนวทางในการรักษาที่ได้จากงานวิจัยมีดังนี้

1. สูตรยาที่แนะนำในการรักษาโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาในระยะแพร่กระจายกรณีที่ไม่เคยรักษามาก่อน

(First line) ได้แก่ สูตรยาเดี่ยว แนะนำให้ใช้ Pembrolizumab (category 1) หรือ Nivolumab (category 1) และกรณีที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF ที่ตำแหน่ง V600 แนะนำให้ใช้สูตรยาเดี่ยว Vemurafenib (category 1) หรือ Dabrafenib (category 1) หรือยาสูตรผสมของ Dabrafenib กับ Trametinib หรือยา Vemurafenib กับ Cobimetinib

2. กรณีที่เคยรักษาด้วยยาสูตรอื่นมาก่อนแล้วไม่ได้ผล แนะนำให้ใช้ยากลุ่มที่ไม่เคยได้รับมาก่อน เช่น ยาเดี่ยว Ipilimumab (category 1), Pembrolizumab หรือ Nivolumab ส่วนกรณีที่ตรวจพบยีนกลายพันธุ์ V600 BRAF แนะนำให้ใช้ยาเดี่ยว Vemurafenib หรือ Dabrafenib หรือใช้ยาสูตรผสมของ Nivolumab และ Ipilimumab ร่วมกัน (category 1) หรือ Dabrafenib และ Trametinib ร่วมกัน หรืออาจแนะนำให้ผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัยยากลุ่มใหม่ๆ ต่อไปก็ได้

3. ไม่แนะนำให้ใช้ยา MEK inhibitor เช่น Trametinib เพียงตัวเดียว แต่แนะนำให้พิจารณาใช้ยา BRAF inhibitors ร่วมกับยา MEK inhibitor เฉพาะในกรณีที่มีการกลายพันธุ์ของ BRAF เท่านั้น

4. กรณีที่มีก้อนเนื้อออกกระจายเข้าสู่สมองแล้ว (brain metastases) นอกจากการรักษาด้วยการฉายรังสีแล้ว (whole brain radiotherapy) แนะนำให้ใช้ยา Ipilimumab เพราะจะได้ผลดีและควบคุมโรคได้นาน

5. กรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา Vemurafenib แนะนำให้ตรวจทางผิวหนังอย่างละเอียดและสม่ำเสมอ โดยปรึกษาแพทย์เฉพาะทางด้านผิวหนัง เพื่อติดตามอาการข้างเคียงทางผิวหนังที่อาจจะเกิดขึ้นได้

6. อาการไข้สูง พบได้บ่อยในผู้ที่รักษาด้วย Dabrafenib ดังนั้น ถ้ามีอาการไข้สูงมากต้องหยุดยาก่อนแล้วอาจพิจารณาให้ยาลดไข้ด้วย acetaminophen หรือกลุ่ม NSAIDs เมื่ออาการไข้ดีขึ้นแล้ว อาจเริ่มยา Dabrafenib อีกครั้ง หรืออาจใช้สูตรยาผสม Dabrafenib และ Trametinib ร่วมกัน โดยอาจลดขนาดยาก่อน และค่อยๆ เพิ่มขนาดยาเพิ่มขึ้น

7. ควรแนะนำผู้ป่วยทุกครั้งที่รักษาด้วยยา Vemurafenib หรือ Dabrafenib ว่าอาจมีอาการปวดตามข้อ หรือมีข้อบวมได้

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
2. Jemal A, Saraiya M, Patel P, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:S17-25 e1-3.
3. Ekwueme DU, Guy GP, Jr., et al. The health burden and economic costs of cutaneous melanoma mortality by race/ethnicity-United States, 2000 to 2006. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:S133-43.
4. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. *N Engl J Med* 2003;349:2233-40.
5. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, et al. Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer* 1989;63:386-9.
6. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg* 2006;32:481-92.
7. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012.
8. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4340-6.
9. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
10. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.
11. Wiernik PH, Einzig AI. Taxol in malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993:185-7.
12. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
13. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
14. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-65.
15. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-7.
16. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384:1109-17.
17. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908-18.
18. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-32.

19. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
20. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:4311-8.
21. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-84.
22. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
23. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-17.
24. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
25. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1239-46.
26. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-19.
27. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
28. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-14.
29. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-65.
30. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087-95.
31. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-14.
32. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* 2013;31:482-9.
33. Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011;29:2904-9.
34. Wyman K, Atkins MB, Prieto V, et al. Multicenter Phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy. *Cancer* 2006;106:2005-11.
35. Ugurel S, Hildenbrand R, Zimpfer A, et al. Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2005;92:1398-405.

36. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694-703.
37. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867-76.
38. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014;15:954-65.

